

УДК 612.34.343/.349+616.37-008.6-06

# Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете

Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко, В.Я. Колкина

(Донецкий национальный медицинский университет)

## Exocrine pancreatic insufficiency at diabetes mellitus

N.B. Gubergits, P.G. Fomenko, V.Ya. Kolkina

**Цель обзора.** Дать характеристику внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) при сахарном диабете (СД).

**Основные положения.** Внешнесекреторная функция поджелудочной железы снижена у 40–80% больных инсулинзависимым и у 15–73% больных сахарным диабетом 2-го типа. Экзокринная панкреатическая недостаточность чаще бывает легкой или умеренной, тяжелая степень со стеатореей развивается редко. Механизм снижения внешней секреции ПЖ при СД связан с дисбалансом ингибирующих и стимулирующих панкреатическую секрецию гормонов, с фиброзом железы в результате диабетической ангиопатии, а также с иммунными расстройствами, автономной невропатией, нарушением продукции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов (мотилина, панкреатического полипептида и др.), ингибирующим влиянием на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза. При СД 2-го типа в патогенезе внешнесекреторной панкреатической недостаточности принимают участие механизмы, являющиеся следствием метаболического синдрома.

Клинические проявления со стороны органов пищеварения при сахарном диабете обусловлены как диабетической гастро-, энтеро-, колопатией, так и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. В лечении основное значение имеют адекватная заместительная ферментная терапия и коррекция гипергликемии.

**Заключение.** Внешнесекреторная недостаточность ПЖ играет большую роль в развитии болевого синдрома, диспепсии, нарушений стула у больных СД.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, лечение.

**The aim of review.** To give the characteristic of exocrine pancreatic insufficiency in *diabetes mellitus* (DM).

**Original positions.** Exocrine function of the pancreas is reduced in 40–80% of patients with insulin-dependent and in 15–73% of patients with 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus. Exocrine pancreatic insufficiency is more frequently of mild or moderate degree, severe insufficiency with development of steatorrhea occurs rarely. Mechanism of decrease of exocrine pancreatic secretion at DM is related to disbalance of hormones inhibiting and stimulating pancreatic secretion, fibrosis of the gland as a result of diabetic angiopathy as well as immune disorders, autonomous neuropathy, disorders of production of gastrointestinal regulatory mediators (motilin, pancreatic polypeptide, etc.), inhibiting effect of diabetic acidosis on exocrine secretion of pancreas. At DM of the 2<sup>nd</sup> type mechanisms, secondary to metabolic syndrome are involved in pathogenesis of exocrine pancreatic failure.

Clinical manifestations related to digestive organs in diabetes mellitus are caused by diabetic gastro-, entero-, colopathy, as well as by exocrine pancreatic insufficiency. In the treatment adequate enzyme supplementation therapy and treatment of hyperglycemia play major role.

**Conclusion.** Exocrine pancreatic insufficiency plays major role in development of pain syndrome, dyspepsia, disorders of stool at patients of DM.

**Key words:** pancreas, exocrine and endocrine functions of the pancreas, interrelation of exo- and endocrine pancreatic insufficiency, treatment.

**Т**радиционным положением, понятным для всех, является то, что у больных хроническим панкреатитом в ряде случаев развивается вторичный, т. е. панкреатогенный *сахарный диабет* (СД), который также называют сахарным диабетом 3-го типа. Между тем положение о том, что при СД может вторично страдать внешнесекреторная функция *поджелудочной железы* (ПЖ), известно меньше. Разберем ситуацию, обратную панкреатогенному СД.

Действительно, у большого количества больных СД наблюдается значительное снижение не только эндокринной, но и экзокринной функции ПЖ, что было впервые показано Н. Pollard и соавт. еще в 1943 г. [41]. Более того, у больных СД наблюдаются достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани железы [27]. Патологические механизмы, ведущие к развитию внешнесекреторной недостаточности ПЖ, еще не полностью изучены, но все же в основе этой недостаточности лежат преимущественно нарушения взаимодействия между эндо- и экзокринными структурами органа.

В большинстве исследований отмечается, что степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД чаще бывает легкой или умеренной, тяжелая недостаточность со стеатореей встречается сравнительно редко. Несмотря на это, у больных СД доказано смещение максимума абсорбции нутриентов в дистальные отделы тонкой кишки, что характерно для экзокринной панкреатической недостаточности. Увеличение объема нутриентов, поступающих в подвздошную кишку, способствует нарушению ее моторики и секреции, а следовательно, и появлению симптомов кишечной диспепсии (спастические кишечные боли, метеоризм, урчание, нарушения стула) [25, 26, 33–35]. Указанные симптомы нередко принимают за диабетическую гастро-, энтеро- и колопатию, тогда как в ряде случаев они связаны с внешнесекреторной недостаточностью железы [3, 8, 46]. Это заставляет более тщательно разобрать патогенез и средства лечения ее внешнесекреторной недостаточности, развившейся в результате СД.

**Эпидемиология.** В большей части исследований экзокринной функции ПЖ при СД получены данные о снижении продукции бикарбонатов и ферментов. Внешнесекреторная недостаточность железы больше выражена при *инсулинзависимом СД* (ИЗСД) и выявляется у 40–80% таких больных [20, 22, 24, 31, 41]. Установлено, что степень снижения продукции различных ферментов отличается: например, при ИЗСД в большей мере страдает продукция протеолитических ферментов. Кроме того, нарушается реакция на различные стимуляторы панкреатической секреции [20].

У пациентов с СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — в 15–73% случаев [22,

42]. Однако при обследовании больных СД 2-го типа с диареей и периферической невропатией оказалось, что нарушение экзокринной функции железы имело место у всех таких пациентов, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении различных стимуляторов достигала лишь 40% от нормы [12].

В последние годы с введением в широкую клиническую практику беззондового метода исследования панкреатической секреции (определение фекальной панкреатической эластазы-1) увеличилось количество исследований по изучению внешнесекреторной функции ПЖ при СД. Такие исследования проводятся и в Украине. Так, В.Г. Передерий и соавт. [4] обследовали 35 пациентов с ИЗСД и 92 — с СД 2-го типа. Снижение показателей эластазы-1, т. е. наличие панкреатической недостаточности, было обнаружено соответственно в 57,1 и 53,3% случаев (у 54,3% всех обследованных больных). В той же клинике В. Гдаль и соавт. обследовали 18 больных СД 1-го и 2-го типов, у которых оценивалась продукция липазы ПЖ с помощью <sup>13</sup>C-триглицеридного дыхательного теста. У 16 из них показатели дыхательного теста были снижены, причем у пациентов с тяжелым течением СД и средней степени тяжести заболевания выявлено значительное снижение результатов дыхательного теста во всех случаях.

В настоящее время проведено достаточно большое количество эпидемиологических исследований по изучению частоты внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД как с помощью «золотого стандарта» — прямого зондового метода (*секретин-панкреозиминового теста* — СПЗТ), так и с помощью различных беззондовых методов (фекальная эластаза-1, дыхательные тесты и др.). Результаты представлены в таблице.

Данные о частоте развития панкреатической недостаточности у больных СД в зависимости от массы тела пациентов, их пола, возраста, давности СД крайне разноречивы. Так, по сообщениям одних исследователей, чем «старше возраст СД», тем больше вероятность панкреатической недостаточности; сниженные показатели фекальной эластазы-1 чаще обнаруживаются при длительности диабетического анамнеза более 10 лет [2, 3]. Другие авторы отмечают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [16, 31]. Некоторые авторы считают, что внешнесекреторная функция ПЖ у пациентов с СД, как правило, страдает в зрелом возрасте [6], по мнению других — в молодом.

**Морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ при СД.** ПЖ у больных СД имеет меньший размер по сравнению со здоровыми, что объясняют инволюцией экзокринной ткани [36]. Чаще более выраженной оказывается

Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД  
(по J.E. Dominguez-Munoz [10] с дополнениями)

| Исследование                      | Количество больных | Частота панкреатической недостаточности, % | Применявшийся метод исследования |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
| ИЗСД                              |                    |                                            |                                  |
| B.M. Frier и соавт., 1976 [16]    | 20                 | 80                                         | СПЗТ                             |
| P.G. Lankisch и соавт., 1982 [31] | 53                 | 43                                         | »                                |
| P.D. Hardt и соавт., 1999 [21]    | 128*               | 74                                         | Эластаза-1, химотрипсин в кале   |
| P.D. Hardt и соавт., 2000 [22]    | 114*               | 57                                         | Эластаза-1                       |
| W. Rathmann и соавт., 2001 [42]   | 112                | 26                                         | »                                |
| В.Г. Передерий и др., 2004 [4]    | 35                 | 57                                         | »                                |
| A.C. Ларин и др., 2006 [2]        | 74                 | 51                                         | »                                |
| СД 2-го типа                      |                    |                                            |                                  |
| P.D. Hardt и соавт., 1999 [21]    | 128*               | 36                                         | Эластаза-1, химотрипсин в кале   |
| P.D. Hardt и соавт., 2000 [22]    | 114*               | 35                                         | Эластаза-1                       |
| A. Icks и соавт., 2001 [24]       | 544                | 12                                         | »                                |
| В.Г. Передерий и др., 2004 [4]    | 92                 | 53                                         | »                                |
| A.C. Ларин и др., 2006 [2]        | 82                 | 56                                         | »                                |

\*Обследованы больные и с 1-м, и со 2-м типом СД.

атрофия в области тела железы при ИЗСД, чем при СД 2-го типа [18]. Убедительных данных о зависимости между морфологическими изменениями ПЖ и длительностью СД, а также возрастом пациента нет [36]. Однако доказана связь между наличием в крови больных СД антител к клеткам островков (*islet cell antibodies* – ICA) и развитием изменений протоковой системы железы. Например, изменения при эндоскопической ретроградной панкреатографии выявляются у 40% пациентов с ИЗСД и у 59% с СД 2-го типа, имеющих ICA в крови, и только у 9% больных при СД 2-го типа без ICA [39]. Кроме изменений протоков ПЖ у пациентов с ИЗСД при морфологическом исследовании обнаруживают фиброз, жировую инфильтрацию ПЖ [17, 27]. У них же ацинарные клетки, расположенные вокруг островков, атрофируются, что может быть объяснено потерей трофического эффекта инсулина и утратой гало-феномена [15].

Показано, что при ИЗСД уже после манифестации в ПЖ может развиваться процесс перерождения железистой ткани в соединительную, что и приводит к внешнесекреторной недостаточности органа [3].

**Патогенез.** Как уже отмечалось, патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД до конца не выяснен. Выдвинуты следующие гипотезы:

- дисбаланс стимулирующих и ингибирующих панкреатическую секрецию гормонов (инсулин ↓, глюкагон ↑, соматостатин ↑);
- фиброз ПЖ как результат ангиопатии;
- аутоиммунные механизмы;

- автономная невропатия;
- нарушение экскреции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов;
- ингибирующее влияние на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза.

Помимо этого выше шла речь о трофическом влиянии инсулина на экзокринную ткань ПЖ и о гало-феномене. Доказано, что повышенный уровень контринсулярных гормонов панкреатических островков (глюкагона, соматостатина) также может внести свою лепту в развитие панкреатической экзокринной недостаточности при СД. В частности, у экспериментальных животных и у больных СД глюкагон в малых дозах приводил к снижению выработки трипсина и липазы, а в больших дозах – и амилазы [11, 14]. Более того, выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ [30]. Соматостатин уменьшает базальную панкреатическую секрецию на 50% и отчетливо подавляет стимулированную секрецию железы [13, 48]. Считают, что это происходит как в результате прямого угнетающего действия соматостатина, так и вследствие снижения выработки холецистокинина под влиянием соматостатина [13].

Эти данные позволяют предполагать, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД (рис. 1). Однако высказанная гипотеза противоречит тому, что экзокринная функция железы снижается хотя и у большинства, но не у всех больных ИЗСД.

Сообщения о роли диабетической ангиопатии в патогенезе снижения внешней секреции ПЖ

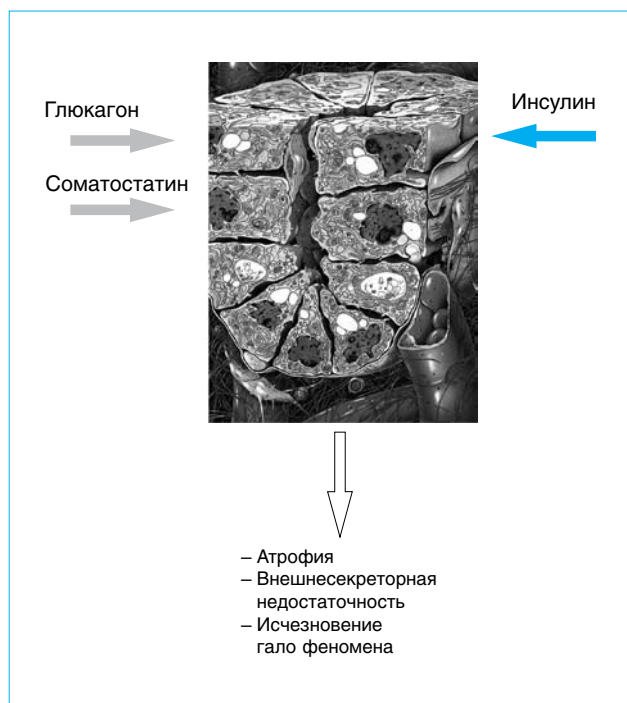


Рис. 1. Дисбаланс между гормонами, стимулирующими секрецию ПЖ (синяя стрелка) и ингибирующими ее (серые стрелки) при СД (по J. Keller и соавт. [27]). Ацинарные клетки уменьшены в размере, в них снижено количество зимогенных гранул (изображение ацинуса — по K. Morgenthroth и соавт. [38])

немногочисленны. Эта гипотеза представляется достаточно обоснованной, тем более, что многие авторы находят связь между давностью СД и частотой панкреатической недостаточности [27].

Определенное значение придают аутоиммунным механизмам, в частности ИСА, которые, возможно, действуют не только на островковую, но и на эндокринную ткань ПЖ [37]. Интересно, что у 75% пациентов с ИЗСД в крови обнаруживают антитела к панкреатической липазе. Эти же антитела выявляют у 30% родственников первой степени родства с больными ИЗСД и только у 10% здоровых, не являющихся родственниками таких больных [40]. В развитии панкреатической недостаточности предполагают также патогенетическое значение антицитокератин-аутоантител [28, 29].

На наш взгляд, важные данные получены С. Semakula и соавт. [44], которые показали, что при ИЗСД у 10% пациентов регистрируется повышенный уровень липазы или амилазы в крови с одновременным обнаружением высокого титра аутоантител к островковым клеткам. У 20% больных активность липазы или амилазы была понижена. Авторы предполагают, что повышенные показатели ферментов крови могут свидетельствовать о повреждении ацинарных клеток, тогда как пониженный уровень ферментов может быть следствием уменьшения выраженности гало-эффекта.

Роль аутоиммунных механизмов в развитии панкреатической недостаточности при СД не до конца выяснена. Возможно, аутоиммунные механизмы приводят к одновременному снижению экзо- и эндокринной функций ПЖ. Не исключено, что аутоиммунный процесс затрагивает вначале экзокринную паренхиму с последующим распространением процесса на эндокринную ткань или наоборот. Не установлено влияние вирусов на формирование функциональной недостаточности железы (и экзо-, и эндокринной): вероятно, вирусы могут выступать в роли триггерных факторов аутоиммунного процесса или прямо поражать ткань ПЖ.

Автономная невропатия является довольно частым осложнением СД, чем объясняют, например, развитие гастропареza, расстройства моторики кишечника при ИЗСД. Продукция ферментов ПЖ у человека сильно зависит от холинергического тонуса, который, в свою очередь, модулируется через влияние на рецепторы холецистокинина, расположенные в парасимпатических нервах. Вот почему у больных с автономной невропатией нарушается реакция панкреатической секреции на холецистокинин и его аналоги. В частности, у больных СД 2-го типа понижена продукция ферментов железы в ответ на стимуляцию холецистокинином и введение аминокислот [12]. Следовательно, автономная невропатия нарушает энтеропанкреатические рефлексy [43].

У больных СД наблюдаются отклонения в выработке панкреатического полипептида, кишечных гормонов (мотилина), имеющих потенциальное воздействие на экзокринную функцию ПЖ. Предполагают также, что на формирование панкреатической недостаточности при СД влияет снижение продукции кишечных пептидов — пептида YY и глюкагоноподобного пептида-1 [18, 23]. Допускается также роль диабетического ацидоза, который может провоцировать развитие панкреатита [47].

В патогенезе внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только сам СД, но и метаболический синдром, включающий в себя в качестве компонента СД 2-го типа. Подробно такую концепцию развил Х.У. Клер (Германия) в своей лекции на заседании V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины [1] (рис. 2).

Прежде всего развитию и метаболического синдрома, и панкреатита, как острого, так и хронического, способствуют избыточное потребление жирной пищи, алкоголя, а также современный «американский» стиль питания в бистро типа Макдоналдс и др. При развитии метаболического синдрома нарушается гормональный профиль с повышением уровня в крови эстрогенов или андрогенов. При увеличении содержания эстрогенов формируется антиатерогенный липидный

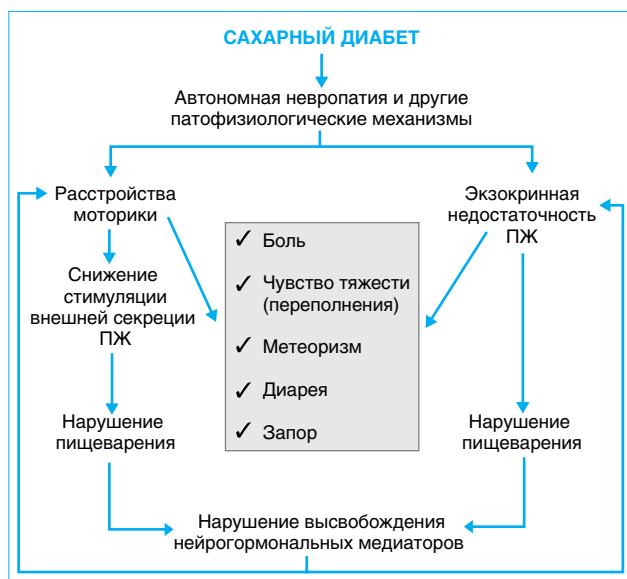


Рис. 2. Взаимосвязь метаболического синдрома и панкреатита (по Х.У. Клер [1])

профиль крови, а поступающий с пищей холестерин в основном выделяется в желчь. Вследствие этого желчь перенасыщается холестерином, в ней образуются микролиты, а затем и конкременты. При длительном травмировании микролитами области фатерова соска возникает папиллостеноз. Он, в свою очередь, способствует развитию внутрипротоковой панкреатической гипертензии, хронического обструктивного панкреатита. Понятно, что при панкреатите прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, в том числе эндокринная. Она включается в патогенез метаболического синдрома, усугубляя проявления СД. Таким образом, формируется *первое* замкнутое патогенетическое кольцо.

При преимущественном повышении в крови уровня андрогенов создается атерогенный липидный профиль, способствующий прогрессированию атеросклероза. Нарушение трофики ПЖ, как и других органов брюшной полости, ускоряет ее фиброзирование и прогрессирование панкреатической недостаточности. В этом случае вновь формирующийся панкреатогенный диабет усугубляет проявления метаболического синдрома (*второе* патогенетическое кольцо). Вообще же ожирение как компонент метаболического синдрома и само по себе способствует снижению внешней секреции ПЖ, вероятно, из-за жировой дистрофии ацинарных клеток и/или липоидоза органа. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность формируется приблизительно в трети случаев у больных ожирением [5]. Кроме папиллостеноза, о котором было сказано выше, развитию панкреатита способствует и желчнокаменная болезнь, которая является общепризнанным этиологическим фактором острого и хронического панкреатита [10]. Эту гипотезу, по большей

части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.

Иными словами, СД 2-го типа не только самостоятельно, но и в составе метаболического синдрома участвует в развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ, однако уже не столько через дисбаланс инсулина и контринсулярных гормонов, диабетическую ангиопатию и т. д., сколько через формирование хронического панкреатита. Вообще мы считаем, что немалая часть случаев экзокринной недостаточности железы у больных СД обусловлена именно хроническим панкреатитом, т. е. эти больные изначально страдают панкреатитом, а следствием является снижение как экзо-, так и эндокринной функции ПЖ, т. е. развитие СД 3-го типа. Может быть, поэтому при СД часто встречаются выраженные морфологические изменения паренхимы железы и ее протоковой системы. Подобную гипотезу высказывают и другие авторы [2, 9].

Патогенез клинических проявлений, развивающихся при СД в результате как диабетической автономной невропатии, так и внешнесекреторной недостаточности ПЖ, представлен на рис. 3, на котором видно, что внешнесекреторная недостаточность имеет большое, если не сказать решающее, значение в развитии болевого синдрома, диспепсии, нарушений стула у больных СД.

Совершенно логичным является то, что отмеченные клинические проявления могут быть устранены при лечении ферментными препаратами [32, 35]. Важно, что такие препараты, прежде всего креон, показаны не только для компенсации панкреатической недостаточности при СД, но и для ликвидации болевого синдрома. Объясняется это следующим. Мы уже писали о том, что даже при небольшом снижении панкреатической секреции (без стеатореи) происходит смещение наиболее интенсивных процессов пищеварения в дистальные отделы тонкой кишки. В ответ на поступление большего количества нутриентов в подвздошную кишку выработка дистальных кишечных медиаторов (в основном ингибирующих) также увеличивается [35]. Результатом является нарушение моторики и секреции тонкой кишки, которое, в свою очередь, у больных СД трансформируется в развитие кишечной диспепсии. Назначение креона способствует устранению этих нарушений и соответственно купированию болевого синдрома [27].

Следовательно, креон показан при СД и с точки зрения ликвидации проявлений панкреатической недостаточности (т. е. как средство заместительной терапии) и как патогенетически обоснованный препарат для устранения абдоминальных болей и кишечной диспепсии. Подтверждением целесообразности назначения креона для купи-

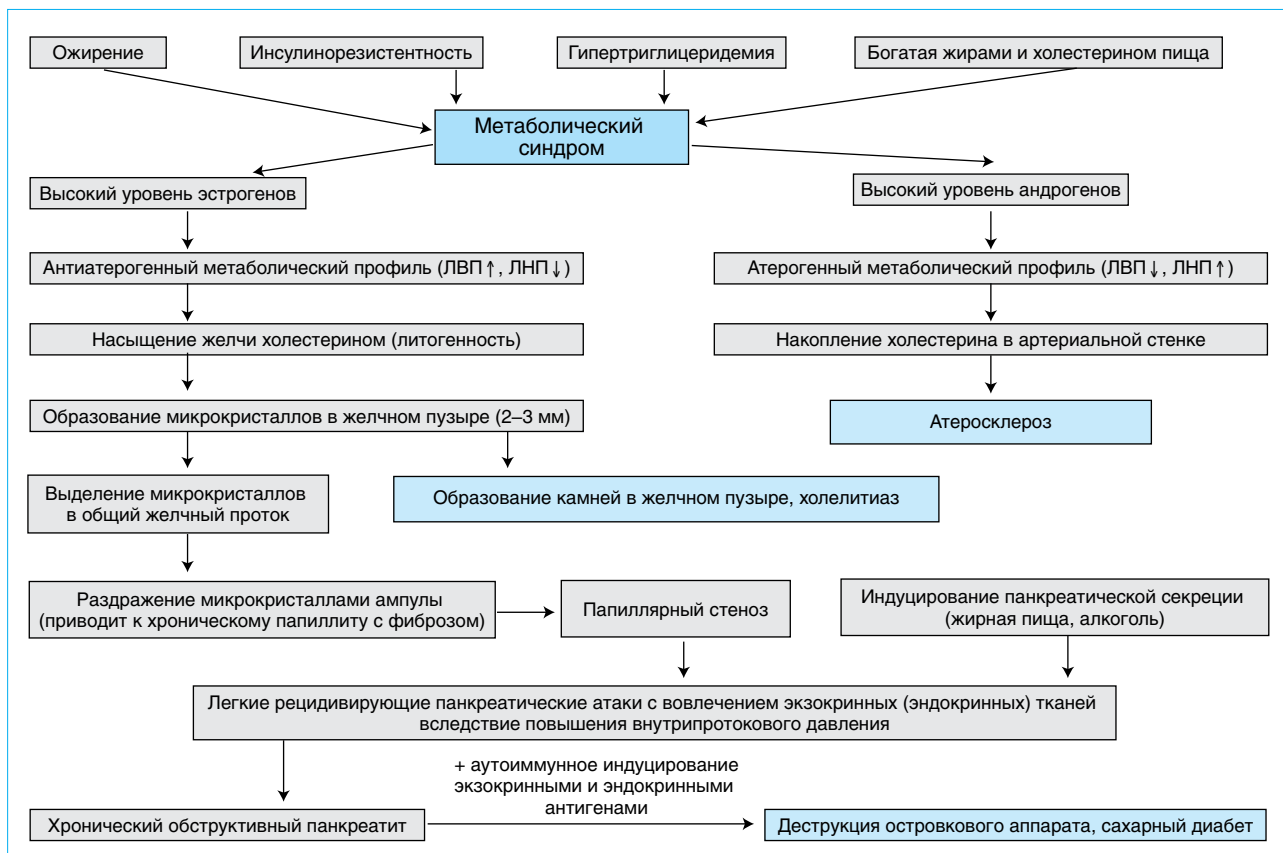


Рис. 3. Патогенез клинических проявлений со стороны органов пищеварения при СД (по J. Keller и соавт. [27])

рования кишечных болей и диспепсии является его высокая эффективность в этом отношении у здоровых, употребляющих в пищу большое количество жиров [45]. Эффективность же креона как средства заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ любого происхождения доказана множеством исследований, соответствующих уровню доказательности А.

Полученные при этом результаты опубликованы в академических руководствах по панкреатологии [7, 10 и др.] и столь убедительны, что креон считается бесспорным лидером среди ферментных препаратов во всем мире. К сожалению, еще не проведено исследований о влиянии лечения креоном на абдоминальные проявления СД, хотя такие исследования очень нужны и перспективны.

### Список литературы

1. Клер Х.У. Хронический панкреатит: современные аспекты патофизиологии и лечения / Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины. — Киев, 2003. — С. 64–66.
2. Ларин А.С., Ткач С.М., Юзвенко Т.Ю. Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 3. — С. 42–45.
3. Маньковский Б.Н. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: Обзор // Диабет і життя. — 2002. — № 3. Репринт. — С. 1–4.
4. Передерий В.Г., Ткач С.М., Ларин А.С., Скопиченко С.В. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам. — Киев: Твиса, 2005. — 193 с.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М., Парунян Л.М. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 2. — С. 12–16.
6. Bennett P.H. Diabetes in the elderly: diagnosis and epidemiology // Geriatrics. — 1984. — Vol. 39. — P. 37–41.
7. Büchler M.W., Uhl W., Malfertheiner P. et al. Diseases of the pancreas. — Basel; Freiburg; Paris: Karger, 2004. — 212 p.
8. Bytzer P., Talley N.J., Leemon M. et al. Prevalence of the gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 161. — P. 1989–1996.
9. Chey W.Y., Shay H., Shuman C.R. External pancreatic secretion in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med. — 1963. — Vol. 59. — P. 812–821.
10. Clinical Pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J.E. Domínguez-Munoz. — Magdeburg: Blackwell Publishing Company, 2005. — 535 p.
11. Dyck W.P., Texter E.C.J., Lasater J.M. et al. Influence of glucagons on pancreatic exocrine secretion in man // Gastroenterology. — 1970. — Vol. 58. — P. 532–539.
12. El Newihi H., Dooley C.P., Saad C. et al. Impaired exocrine pancreatic function in diabetes with diarrhea and peripheral neuropathy // Dig. Dis. Sci. — 1988. — Vol. 33. — P. 705–710.

